

Funktionelle Hirnorganisation und Geschlecht

Onur Güntürkün, Markus Hausmann

5.1 Einführung – 88

5.2 Neokortex – 88

5.2.1 Allgemeine kortikale Geschlechtsdimorphismen – 88

5.2.2 Kortikale Subregionen – 90

5.2.3 Corpus callosum – 92

5.3 Subkortikale Regionen – 92

5.3.1 Bettnukleus der Stria terminalis – 93

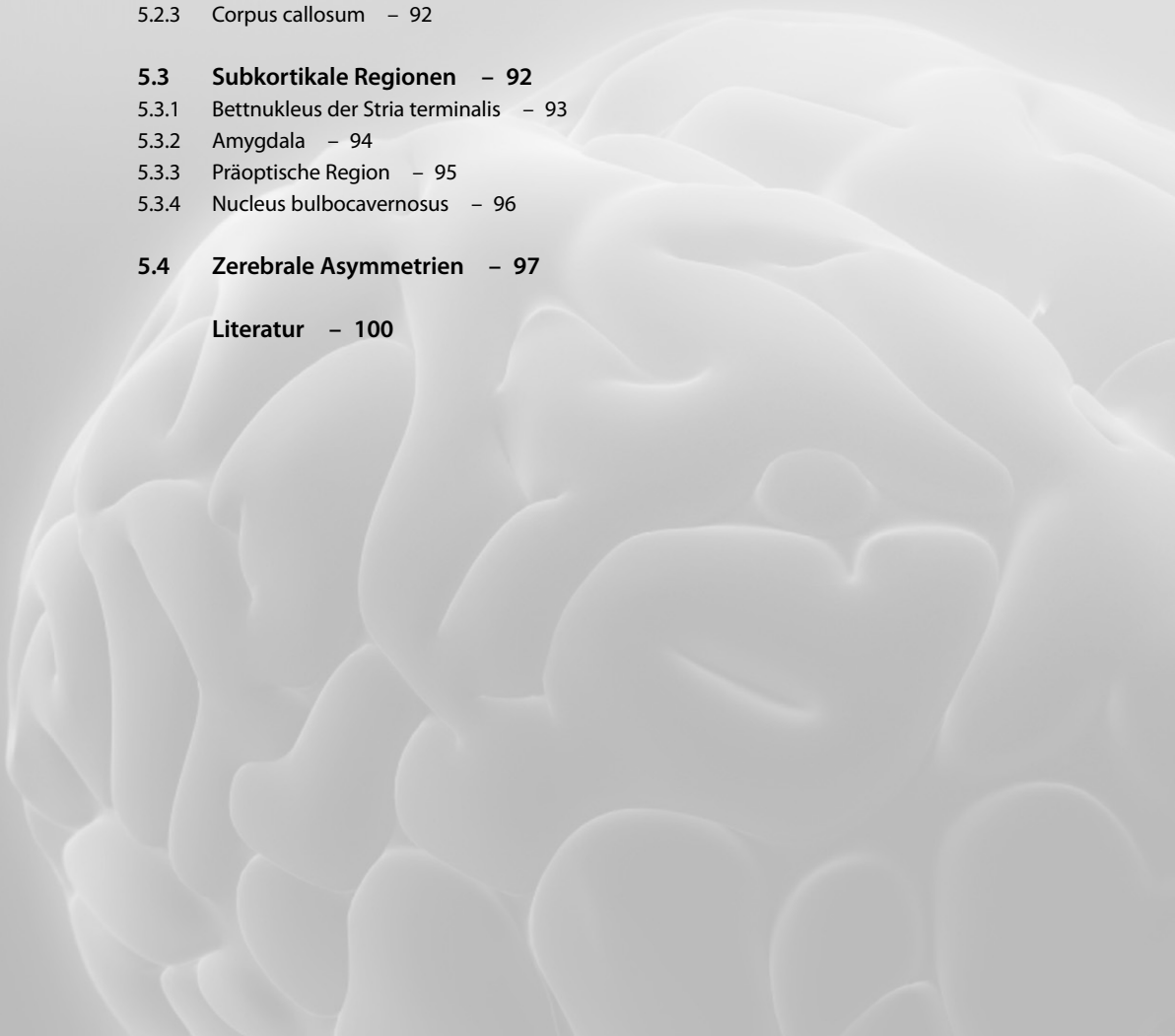
5.3.2 Amygdala – 94

5.3.3 Präoptische Region – 95

5.3.4 Nucleus bulbocavernosus – 96

5.4 Zerebrale Asymmetrien – 97

Literatur – 100





Wir sind unser Gehirn. Alles was wir denken, fühlen, planen und erinnern, unsere geheimsten Wünsche und unsere offenen Erklärungen, unsere Eigenarten, Meinungen und Handlungsweisen; sie alle sind identisch mit der strukturierten Aktivität von Milliarden Nervenzellen unseres Gehirns. Dieses gewaltige System vielfach miteinander verwobener Neurone ist die morphologische Entsprechung unseres momentanen Ichs. Die Feinstruktur unseres Gehirns und somit unsere Identität ändert sich jeden Augenblick ein kleines bisschen durch den ununterbrochene Strom von Wahrnehmungen und Handlungen, die ihre Spuren in den synaptischen Kontakten zwischen unseren Nervenzellen hinterlassen. Und so wird auch dieses Buchkapitel Ihr Gehirn verändern und sich festsetzen in die Sphäre Ihrer Gedanken.

5.1 Einführung

Wenn wir unser Gehirn sind, dann müssen Geschlechtsunterschiede des Denkens und Handelns auf geschlechtsabhängige Differenzen in der anatomischen und funktionellen Organisation des Gehirns zurückgeführt werden können. Solche anatomischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern nennt man »Sexualdimorphismen«. Wahrscheinlich etablieren sich diese Sexualdimorphismen in der frühen Entwicklungsphase des Nervensystems unter dem Einfluss von Sexualhormonen. Diesen prägenden Effekt von Steroiden nennt man »organisierend«. Früher glaubte man, dass die dabei entstehenden neuroanatomischen Geschlechtsunterschiede so subtil sind, dass man sie mit einfachen neuroanatomischen Mitteln nicht sehen kann. Ferner nahm man an, dass nach dem Abschluss der Hirnentwicklung Sexualhormone nur noch zuvor etablierte Schaltkreise aktivieren oder dämpfen können, aber nicht mehr in der Lage sind, die Hirnanatomie zu verändern. Diesen Funktionsmechanismus von Steroiden bei Erwachsenen nennt man »aktivierend«.

Die meisten dieser Annahmen haben sich als falsch herausgestellt, da Sexualhormone ein Leben lang die Morphologie des Gehirns verändern können und somit die Unterscheidung zwischen »organisierend« und »aktivierend« kaum noch Sinn macht. Trotzdem gebraucht man noch beide Begriffe, sieht sie aber als fließende Übergänge. Auch die Ansicht, dass Sexualdimorphismen extrem

subtil sind, wurde verworfen. Mittlerweile wurden Geschlechtsunterschiede des Gehirns entdeckt, die sogar mit einer einfachen Lupe sichtbar sind. Von diesen Entdeckungen wird nun die Rede sein.

Wir wollen strukturelle und funktionelle Sexualdimorphismen des Gehirns auf drei Ebenen abhandeln:

- Die erste ist der Neokortex. Es ist wahrscheinlich, dass kognitive Geschlechtsunterschiede durch diese kortikalen Differenzen entstehen.
- Die zweite Ebene sind die subkortikalen Sexualdimorphismen, die evtl. mit den unterschiedlichen sexuellen Orientierungen und Handlungsweisen von Männern und Frauen im Zusammenhang stehen.
- Die dritte Ebene bilden Geschlechtsunterschiede der zerebralen Asymmetrien, die wahrscheinlich einen Teil der Unterschiede in den kognitiven Strategien und Leistungen zwischen Männern und Frauen bedingen.

5.2 Neokortex

5.2.1 Allgemeine kortikale Geschlechtsdimorphismen

Studien zu **Gehirngrößenunterschieden** zwischen Männern und Frauen haben eine lange Tradition und wurden früher mit einfachen volumetrischen Techniken durchgeführt. Aus dieser Zeit stammen die Beobachtungen, dass Männer ein größeres

und schwereres Gehirn haben als Frauen (Broca 1861). Spätere Studien erkannten, dass Hirngröße mit Körpergröße kovariert und somit der Geschlechtsunterschied evtl. eine simple Folge des Größenunterschieds zwischen den Geschlechtern sein könnte (Zusammenfassung in Ankney 1992). Hirngröße und Hirngewicht sind allerdings ein grobes und letztendlich nichts sagendes Maß. Ein sinnvoller Geschlechtsvergleich sollte stattdessen die Feinstruktur des Gehirns quantitativ erfassen. Dies ist allerdings nicht einfach.

Erstens ist es praktisch unmöglich, die **Anzahl der Neuronen** im menschlichen Gehirn zu zählen. Allein der menschliche Neokortex besitzt mehr als 20 Milliarden Nervenzellen (Pakkenberg u. Gundersen 1997). Die Anzahl der Körnerzellen im Kleinhirn liegt sogar um 110 Milliarden (Andersen et al. 2003). Ihr Auszählen würde selbst für ein einziges Gehirn Jahrtausende erfordern. Man muss also Proben entnehmen und von der Auszählung dieser Proben auf das Gesamtgehirn schließen.

Zweitens ergeben sich durch den Wasserverlust des Gehirns während der Vorbereitung für die Histologie morphometrische Probleme. Durch diese Hirnschrumpfung überschätzt man die Zellzahlen im lebenden Gehirn, wenn man nur die Anzahl der Neuronen im (geschrumpften) mikroskopischen Hirnschnitt zählt und dann auf das Lebendvolumen hochrechnet. Auch das Mehrfachzählen von Nervenzellen in aufeinander folgenden Schnittserien ist sehr wahrscheinlich und muss mit geeigneten Korrekturfaktoren kontrolliert werden.

Bildgebende Verfahren konnten in den letzten Jahren weitere Evidenzen für Geschlechtsunterschiede in der Hirnorganisation zusammentragen. Nopoulos et al. (2000) und Carne et al. (2006) wiesen nach, dass der von Pakkenberg und Gundersen (1997) berichtete Geschlechtsunterschied im Kortex bestätigt werden, im Kleinhirn aber kein entsprechender Sexualdimorphismus gefunden werden kann. Das bedeutet, dass das männliche Gehirn nicht insgesamt größer ist, sondern nur bezüglich seiner Hirnrinde mehr Neurone aufweist. Auch die Messungen im Kernspintomographen zeigen, dass dieser Geschlechtseffekt nicht durch die unterschiedliche Körpergröße von Frauen und Männern entsteht (Raz et al. 2004). Obwohl Frauen einen etwas höheren Anteil von grauer zu weißer Substanz haben, sind die absoluten Werte sowohl für die graue Substanz als auch für das Gesamtvolumen des Neokortex bei Männern höher (Lemaitre et al. 2005; Luders et al. 2005). Zwar haben Frauen ein komplexeres Faltungsmuster im superiofrontalen und parietalen Kortex, aber dieses Faktum besagt nur etwas über die dreidimensionale Anordnung des Kortex und nichts über seine Volumenmaße (Luders et al. 2004). Aus diesen Resultaten ergeben sich zwei verschiedene Fragen:

- Welche Faktoren erzeugen diese neokortikalen Sexualdimorphismen?
- Welche funktionellen Konsequenzen haben sie?

Geschlechtsunterschiede in der Größe des Neokortex sind schon wenige Jahre nach der Geburt

Messung der Neuronenzahl

Pakkenberg und Gundersen (1997) arbeiteten mit dem »optischen Dissektor«, dem modernsten und zuverlässigsten morphometrischen Verfahren, und berichteten, dass der weibliche Neokortex durchschnittlich 19,3 und der männliche 22,8 Milliarden Nervenzellen beherbergt. Dies ist ein Unterschied von 16%. Im Alterszeitraum von 20–70 Jahren verlieren beide Geschlechter ungefähr 10% neokortikale Neurone, also ca. 85.000 pro Tag. Die neokortikale Zellzahl und Körpergröße korrelieren mit $r=0,39$. Wird dieser Zusammenhang für den Altersabbau korrigiert, sinkt

die Korrelation auf $r=0,30$, ist aber immer noch signifikant. Wird sie allerdings für das Geschlecht korrigiert, sinkt sie auf $r=0,10$ und ist nicht mehr signifikant. Das Geschlecht ist der bedeutendste Prädiktor für Hirngröße und diese beiden Variablen korrelieren mit 0,47. Der Geschlechtsunterschied in der Neuronenzahl des Neokortex ist somit ein Faktum, dass nicht durch das größere Körpergewicht von Männern erklärt werden kann, sondern unabhängig davon besteht. Dies bestätigt auch eine große Zahl früherer Studien (Breedlove 1994).

nachweisbar (Giedd et al. 1996). Das bedeutet, dass die geschlechtsabhängige Differenzierung der Hirnrinde entweder direkt genetisch kodiert wird oder indirekt über die pränatalen männlichen oder weiblichen Sexualhormone entsteht. Tatsächlich ist die kortikale Dichte gonadaler Rezeptoren vor der Geburt maximal (Clark et al. 1988). Zudem entfalten Sexualhormone während der frühen Hirnentwicklung unumkehrbare Wirkungen auf die Hirnmorphologie (Pilgrim u. Hutchison 1994). Außerdem zeigen sich anatomische Sexualdimorphismen vor allem in Hirnregionen, in denen die Dichte der Androgenrezeptoren sehr hoch ist (Goldstein et al., 2001). All dies macht es wahrscheinlich, dass Geschlechtsunterschiede in der Hirnorganisation durch die **pränatale Wirkung von Sexualhormonen** bedingt sind (Kawata 1995).

Das Hirnvolumen korreliert positiv mit dem Kopfumfang (Wickett et al. 2000), Anzahl neokortikaler Neurone (Pakkenberg u. Gundersen 1997), Geschlecht (Luders et al., 2005) und Intelligenz (Andreasen et al. 1993), aber nicht mit dem sozioökonomischen Status der Person (Ivanovic et al. 2004). Sowohl der Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Geschlecht (Pakkenberg u. Gundersen 1997) als auch der zwischen Hirnvolumen und **Intelligenz** (Wickett et al. 2000) liegen bei ca. $r=0,50$. Kann man dann auch einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Intelligenz erwarten? Es gibt keine starken Evidenzen für diesen Zusammenhang (Mackintosh 1998). Allerdings argumentiert Lynn (1994), dass dies daran liegt, dass bei der Erstellung des am häufigsten verwendeten Intelligenztests, dem Wechsler IQ-Test, diejenigen Subkomponenten entfernt wurden, die einen starken Geschlechtsunterschied zugunsten von Männern erzeugen. Tatsächlich wird der mentale Rotationstest, der die deutlichsten Geschlechtseffekte zeigt, in den meisten IQ-Verfahren nicht eingesetzt. Obwohl somit viele Intelligenztests so konzipiert wurden, dass sie Geschlechtsunterschiede minimieren, gibt es trotzdem Evidenzen, dass Männer einen leichten IQ-Vorteil von bis zu 4 Punkten haben (Lynn 1994; Alexopoulos 1996). Eventuell spiegelt dieser leichte Intelligenzvorteil die größere Anzahl neokortikaler Neurone im Gehirn von Männern wieder. Auf der anderen Seite haben Frauen in einem anderen häufig verwendete-

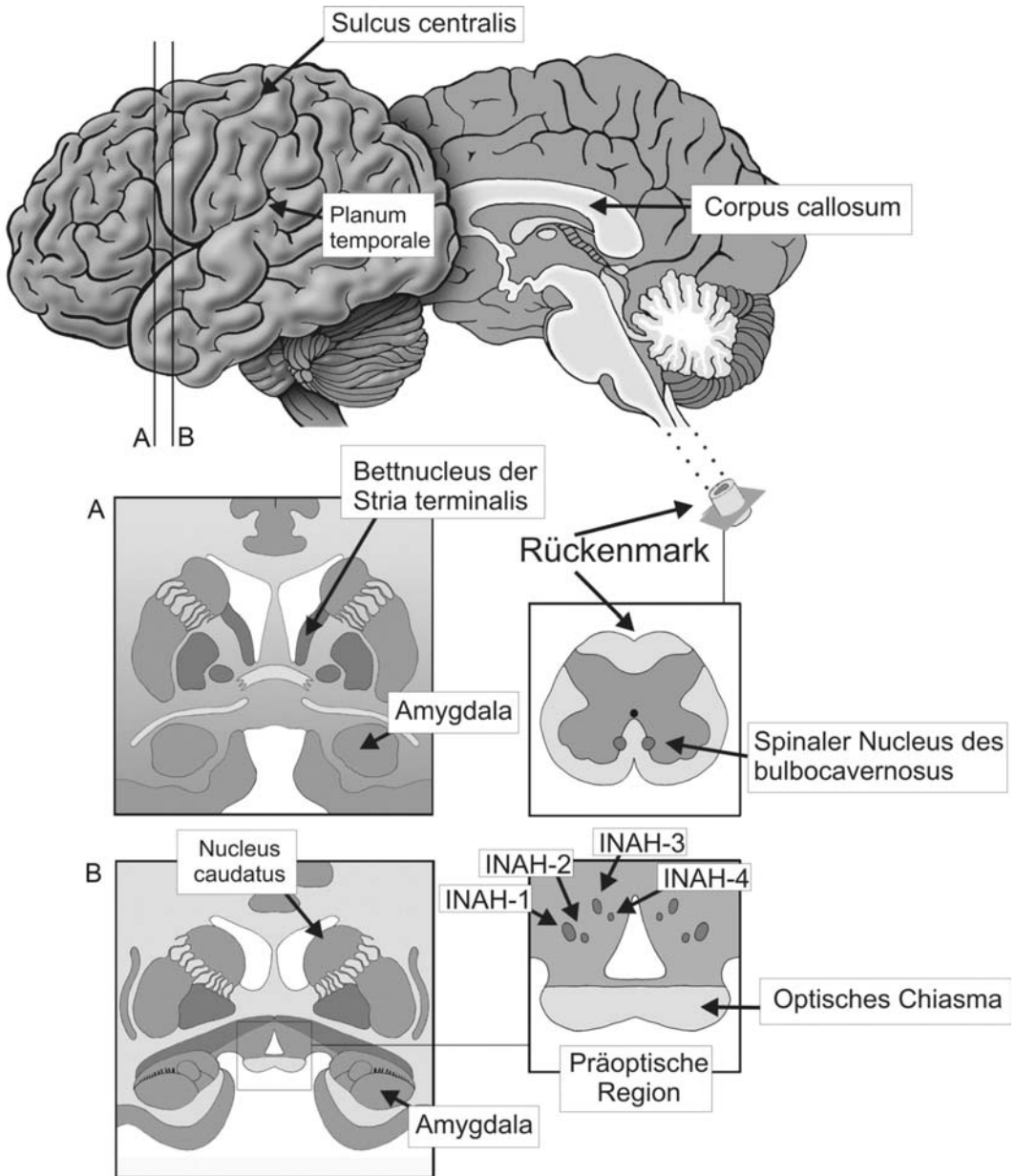
ten IQ-Test, dem Stanford-Binet, leichte Vorteile (Hines 2004).

Nach wie vor lässt sich die Frage nach möglichen Intelligenzunterschieden zwischen den Geschlechtern nicht befriedigend beantworten. Neuroanatomische Geschlechtsunterschiede sind biologische Phänomene. Intelligenz ist dagegen ein psychologisches Konstrukt, dessen Messung mit Annahmen und Operationalisierungen verbunden ist. Heutige Verfahren sind meist so konstruiert, dass sie keine Geschlechtsunterschiede erzeugen. Man kann natürlich Intelligenztests entwerfen, die durch den Einsatz geschlechtssensitiver Subtests Frauen bzw. Männer bevorzugen. Ein objektiver Standard für die Messung von Geschlechtsunterschieden in der Intelligenz existiert somit nicht.

5.2.2 Kortikale Subregionen

Analysiert man die neokortikalen Regionen im Einzelnen, zeigt sich, dass es einige kritische Regionen gibt, die regionale Geschlechtsunterschiede aufweisen (■ Abb. 5.1).

Planum temporale. Ein kritisches Areal für Geschlechtsdimorphismen ist das Planum temporale, ein posterior des auditorischen Kortex gelegenes Areal auf der Oberfläche des Gyrus temporalis superior. Traditionell wird angenommen, dass das Planum temporale mit Sprachprozessen in Zusammenhang steht, da es zum Teil mit dem Wernicke-Areal überlappt (Moffat et al. 1998; doch siehe Habib u. Robichon 2003). Das Planum temporale ist bei den meisten Menschen linkshemisphärisch größer (Geschwind u. Levitsky 1986). Diese Asymmetrie scheint bei Frauen aber signifikant reduziert zu sein (De Courten-Meyers 1999; Shapleske et al. 1999; doch siehe Zaidel et al. 1995) oder sogar vollständig zu fehlen (Kulynych et al. 1991). Die reduzierte Asymmetrie des Planum temporale könnte evtl. mit der geringeren Sprachasymmetrie von Frauen in Zusammenhang stehen (McGlone 1977). Darüber hinaus findet man Geschlechtsunterschiede auch in dem zytoarchitektonischen Aufbau des Planum temporale (Witelson et al. 1995). Die Schichten II und IV weisen bei Frauen eine höhere Packungsdichte auf. Da in Lamina IV



■ **Abb. 5.1.** Schematische Darstellung der Hirnregionen, bei denen sich Geschlechtsunterschiede nachweisen lassen. Oben sind zwei Hirnhälften dargestellt, wobei die linke in seitlicher und die rechte in medialer Ansicht vorliegt. Der Pfeil auf das Planum temporale verweist eigentlich auf den Sulcus lateralis auf dem das Planum temporale aufliegt (hier nicht sicht-

bar). Die mit A und B gekennzeichneten Striche geben zwei Frontalschnittebenen wieder, bei denen unten ein kleiner Ausschnitt in Vorderansicht gezeigt wird. Die Schnittebene B wird rechts unten noch weiter vergrößert, um die Details der präoptischen Region zu zeigen. Nur die im Text besprochenen Strukturen wurden in den Teilabbildungen bezeichnet

die Fasern aus dem Thalamus terminieren, könnte dieser Sexualdimorphismus auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verarbeitung auditorischer Informationen im Sprachsystem hindeuten. Hutsler und Galuske (2003) zeigten, dass sich im Wernicke-Areal Kolumnen von Neuronen nachweisen lassen, die konstante Abstände zueinander aufweisen. Linksseitig sind die Abstände zwischen diesen Kolumnen größer und könnten somit mehr Verarbeitungsraum für den auditorischen Input aus dem Thalamus bereitstellen. Eine höhere Packungsdichte in dieser Eingangsschicht bei Frauen würde evtl. somit eine weniger differenzierte Analyse des frequenzspezifischen Inputs bedeuten.

Sulcus centralis. Der Sulcus centralis markiert die Grenze zwischen Frontal- und Parietalkortex. Rechtshändige Männer weisen einen deutlich tieferen Sulcus centralis in der linken Hemisphäre auf als in der rechten. Dieser Geschlechtsdimorphismus interagiert mit Händigkeit, sodass die Asymmetrie des Sulcus centralis bei rechtshändigen Männern mit zunehmender Linkshändigkeit abnimmt und 62% der konsistent linkshändigen Männer sogar eine invertierte Asymmetrie zeigen. Frauen zeigen keine entsprechende Asymmetrie (Amunts et al. 2000).

5.2.3 Corpus callosum

Das Corpus callosum verbindet die beiden kortikalen Hemisphären miteinander (■ Abb. 5.1). Bis zu 800 Millionen Fasern verlaufen durch diese Kommissur und machen sie zur größten interhemisphärischen Verbindung des menschlichen Gehirns (Aboitiz et al. 1992; Tomasch 1954). Der posteriore Teil des Corpus callosums (Isthmus und Splenium) stellt die Interaktion zwischen den visuellen Arealen sicher und scheint bei Frauen größer zu sein (Clark u. Zaidel 1994; DeLacoste-Utamsing u. Holloway 1982; Holloway et al. 1993; Oka et al. 1999; Steinmetz et al. 1992). Prinzipiell könnte dieser Unterschied ein Artefakt sein, dass durch Gehirngrößendifferenzen zwischen den Geschlechtern entsteht (Jäncke et al. 1997). Allerdings finden einige Autoren auch nach entsprechenden Gehirngrößenkorrekturen geschlechtsspezifische Größen-

differenzen (Holloway et al. 1993) während andere nur sehr geringe (Constant u. Ruther 1996; Matano u. Nakano 1998) oder gar keine Geschlechtsunterschiede im Corpus callosum beobachtet haben (Aboitiz et al. 1992; Hopper et al. 1994; Weis et al. 1989).

Auch Metaanalysen brachten keine Klarheit. Auf der Basis von 43 Studien finden Driesen u. Raz (1995), dass das relative Ausmaß des Corpus callosums bei Frauen größer ist, das absolute hingegen bei Männern. Im Gegensatz fanden Bishop und Wahlsten (1997) in ihrer Metaanalyse von 49 Studien weder absolute noch relative Geschlechtsunterschiede in der Form oder Größe des Spleniums.

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf die Wirkung gonadaler Steroidhormone wie Östradiol oder Testosteron, die Geschlechtsunterschiede im Corpus callosum erzeugen könnten (Fitch u. Denenberg 1998; Mack et al. 1993; Nunez u. Juraska 1998). In einer Humanstudie, an der 70 männliche Versuchspersonen teilnahmen, korrelierte die Konzentration von Testosteron der untersuchten Probanden mit der Morphologie des posterioren Teils des Corpus callosums (Moffat et al. 1997). Die Autoren vermuten, dass dem Steroidhormon Testosteron während einer frühen Phase der Individualentwicklung eine bedeutende Rolle beim Aufbau der callosalen Architektur zukommt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass für geschlechtsspezifische Unterschiede des Corpus callosums kein klares Bild existiert. Eventuell ließe sich ein Teil der anatomischen Varianz reduzieren, wenn das individuelle Niveau von Geschlechtshormonen stärker berücksichtigt werden würde.

5.3 Subkortikale Regionen

Lange Zeit war unklar, wo man im Gehirn nach Sexualdimorphismen suchen muss. Das änderte sich, nachdem Hirnregionen gefunden wurden, deren Nervenzellen Rezeptoren für Sexualhormone besitzen. Diese liegen vor allem in der Amygdala, in Kernen der präoptischen Region sowie im Bett-nukleus der Stria terminalis (BNST). Tatsächlich unterscheiden sich all diese Bereiche anatomisch zwischen Männern und Frauen. Und diese Areale haben noch etwas gemeinsam: Sie alle verarbei-

ten bei Nagetieren wie z. B. Ratten und Hamstern Informationen über **Pheromone**, die ihnen das **Vomeronasalorgan (VNO)** liefert.

Pheromone sind biochemische Substanzen, die innerhalb einer Art für die soziale Kommunikation verwendet werden. Das Riechen von Pheromonen kann das sexuelle Interesse zwischen Männchen und Weibchen wecken oder auch zwischen Männchen Aggressionshandlungen erzeugen. Pheromone werden durch das VNO an der Basis der Nasenöffnung wahrgenommen. Das VNO projiziert dann direkt bzw. über den akzessorischen olfaktorischen Bulbus zu den oben aufgelisteten Strukturen des Gehirns (Guillamón u. Segovia 1997). Der Sexualdimorphismus des gesamten Systems ist bei Ratten wahrscheinlich eine Folge seiner Einbettung in das pheromonale System, da alle Strukturen, die sich zwischen Männchen und Weibchen unterscheiden, Pheromoneindrücke verarbeiten und Informationen aus dem VNO erhalten. Bei Menschen ist die Situation merkwürdig: Unser VNO scheint nicht mehr funktionstüchtig zu sein und trotzdem besitzen wir noch die Sexualdimorphismen in seinen früheren Projektionszielen. Wie kommt das?

Das menschliche VNO findet sich noch bei den meisten Individuen (Knecht et al. 2001), hat aber keine Verbindungen mehr zum Gehirn (Keverne 2002). Genetische Studien zeigen, dass Vorfahren der Altweltaffen, aus denen sich dann später Menschenaffen und auch der Mensch entwickelten, vor ca. 23 Millionen Jahren die Fähigkeit verloren, Pheromone im VNO zu verarbeiten (Zhang u. Webb 2003). Fast zeitgleich entwickelte sich bei Altweltaffen das trichromatische Farbsehen (und somit die Möglichkeit, die Farbe Rot wahrzunehmen) sowie die stark durchbluteten genitalen Schwellungen während der geschlechtsbereiten Tage bei Weibchen (die von Männchen als Aufforderung wahrgenommen werden). Wahrscheinlich durchliefen unsere Vorfahren eine Veränderung, an deren Ende nicht mehr olfaktorische, sondern visuelle sexuelle Signale verwendet wurden. Das VNO verlor seine Bedeutung und ist heute bei Erwachsenen nicht mehr sexualdimorph, obwohl es während der fötalen Entwicklung noch Geschlechtsunterschiede aufweist (Smith et al. 1997).

Und trotzdem reagieren wir auf einige Pheromone. Pheromone aus dem Achselschweiß von

Frauen sind z. B. in der Lage, den Zyklus von Frauen zu synchronisieren (McClintock 1984). Pheromone aus dem männlichen Achselschweiß führen bei Frauen und männlichen Homosexuellen zu Aktivierungen in hypothalamischen Regionen, die mit Sexualverhalten in Zusammenhang stehen (Savic et al. 2005). Heterosexuelle Männer zeigen keine entsprechenden Aktivierungen. Das bedeutet, dass wir evtl. auch ohne ein funktionstüchtiges VNO Pheromone ähnlich verarbeiten wie Nager. Wahrscheinlich hat unser primäres olfaktorisches System im Laufe der Evolution die Fähigkeit erworben, Pheromone zu verarbeiten. Da diese bei Frauen und Männern unterschiedliche Wirkungen haben, besitzen wir zusätzlich die Sexualdimorphismen der Amygdala, des Bettnukleus der Stria terminalis und der präoptischen Region. Von diesen Strukturen wird nun die Rede sein.

5.3.1 Bettnukleus der Stria terminalis

Der Bettnukleus der Stria terminalis (BNST) liegt im ventralen Vorderhirn und kommuniziert über die Stria terminalis mit der medialen Amygdala (■ Abb. 5.1). Dichte und Verteilung von Androgen- und Östrogenrezeptoren in der BNST sind bei Frauen und Männern unterschiedlich (Fernandez-Guasti et al. 2000; Kruijver et al. 2003). Zwei Forschungsgruppen konnten zeigen, dass die Volumina von Unterregionen der BNST bei Männern größer sind als bei Frauen (Allen u. Gorski 1990; Zhou et al. 1995). Die Situation bei Ratten ist identisch, nur dass hier in anderen Subregionen der BNST auch größere Volumina für Weibchen gefunden wurden und gezeigt werden konnte, dass diese Geschlechtsdimorphismen von frühen organisierenden Effekten der Sexualhormone abhängen (Guillamón u. Segovia 1997). Bei Menschen belegt die Arbeit von Zhou et al. (1995), dass bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen die Größe des BNST dem von Frauen entsprach. Da diese Struktur nicht durch spätere Hormonsubstitutionen zu schrumpfen scheint und nicht mit der sexuellen Orientierung kovariert, könnte der Größenunterschied etwas mit der Geschlechtsidentität zu tun haben. Bei Ratten zeigen Neurone des BNST erhöhte Aktivität beim Riechen von Weibchen, die geschlechtsbereit

sind (Kelliher et al. 1999). Läsionen der BNST führen zu der Unfähigkeit der Männchen, nur durch diese Geruchsstoffe eine Erektion zu erzielen (Liu et al. 1997).

5.3.2 Amygdala

Goldstein et al. (2001) wiesen nach, dass bei Männern das Volumen der Amygdala relativ zum Gesamtvolumen des Gehirns größer ist. Die Amygdala ist ein aus vielen Substrukturen zusammengesetzter Bereich des limbischen Systems, das sowohl mit der Verarbeitung emotionaler Prozesse als auch mit der emotionsabhängigen Konsolidierung von Gedächtnisinhalten in Zusammenhang steht (■ Abb. 5.1). Im Folgenden soll besonders ihre Rolle bei der geschlechtsspezifischen Gedächtnismodulation dargestellt werden.

Emotionale Erregung, wie z. B. beim Betrachten einer schrecklichen Filmszene, führt zur Aktivierung der Amygdala (Canli et al. 2002). Diese wiederum moduliert andere Hirnstrukturen, die an der Bildung von Gedächtnisspuren zu dieser Filmszene beteiligt sind (McGaugh et al. 1996). Das bedeutet, dass die Amygdala nicht bei allen Gedächtnisbildungsprozessen involviert ist, sondern nur bei solchen mit emotionaler Bedeutung. Ferner scheint die Amygdala nicht beim Abruf, sondern nur bei der Bildung emotional getönter Gedächtnisinhalte eine Rolle zu spielen. Wie dies passiert, konnte zu einem großen Teil im Tierexperiment geklärt werden.

Das **Adrenalin** des Nebennierenmarkes wird vor allem in stressinduzierenden Lernsituationen freigesetzt (McCarty und Gold 1981). Adrenalininjektionen nach Lernsituationen erhöhen den Erinnerungserfolg (McGaugh 1983). Die gedächtnisfördernde Wirkung von Adrenalin scheint durch die Amygdala vermittelt zu sein, da die elektrische Reizung der Amygdala die Gedächtniskonsolidierung verändert und diese Wirkung durch periphere Adrenalinvergabe nach dem Lernen moduliert wird (Liang et al. 1985). Läsionen der Amygdala verhindern diesen gedächtnisfördernden Effekt der Adrenalinvergabe. Da Adrenalin nur marginal die Blut-Hirn-Schranke passiert, müssen die im peripheren Nervensystem vermittelten Wirkungen

von Adrenalin die Amygdala erreichen. Tatsächlich moduliert Adrenalin die peripheren Anteile des Vagusnervs. Dieser projiziert u. a. auf den Nucleus solitarius des Hirnstamms, der wiederum mit noradrenergen Fasern in die Amygdala projiziert (McGaugh et al. 1996).

Die Wirkung dieser noradrenergen Projektion kann durch den β -adrenerge Antagonisten **Propranolol** beeinflusst werden. Wenn direkt nach einer Lernsituation Propranolol in die Amygdala injiziert wird, entfällt die gedächtnisfördernde Wirkung der Adrenalinvergabe (Liang et al. 1986). Demnach moduliert das Nebennierenmark über die Adrenalinfreisetzung indirekt die Amygdala. Die Projektionen der Amygdala zum Hippokampus und zum präfrontalen Kortex beeinflussen entsprechend dem Grad der emotionalen Erregung die Konsolidierung der Gedächtnisbildung.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse legten die Grundlage für Untersuchungen am Menschen. Cahill et al. (1994) lasen ihren Versuchspersonen zwei Geschichten vor, die mit jeweils 12 Bildern illustriert waren. Eine der Geschichten war emotional neutral, die andere aufwühlend. Allerdings war die emotionale Geschichte nur in ihrem mittleren Handlungsstrang aufregend, während Anfang und Ende der Handlung neutral waren. Während der Sitzung bekamen die Versuchspersonen entweder Propranolol oder ein Placebo. Eine Woche später erinnerte sich die Placebogruppe besonders an den aufwühlenden Mittelteil der emotionalen Geschichte und weniger an den Anfangs- oder Schlussteil. Die Propranololgruppe zeigte eine reduzierte Erinnerung für den mittleren Teil des emotionalen Films, konnte sich aber an alles andere sehr gut erinnern. In einer nachfolgenden Studie konnte bei einer Patientin, die praktisch keine Amygdala mehr besaß, ein ähnlicher Effekt gezeigt werden (Cahill et al. 1995).

Schauen Versuchspersonen einen emotional aufwühlenden Film an oder betrachten sie abstoßende bzw. sexuell erregende Bilder, kommt es zur Aktivierung der Amygdala. Bei Männern ist diese Aktivierung hauptsächlich rechtsseitig, bei Frauen linksseitig (Canli et al. 2002; Cahill et al. 2004). Je größer die rechtsseitige (bei Männern) bzw. die linksseitige (bei Frauen) amygdaläre Aktivierung ist, desto besser können sich die Versuchsperson

an die gesehenen Szenen erinnern (Cahill et al. 2001). Aus der Forschung zur Asymmetrie der visuellen Informationsverarbeitung ist bekannt, dass die linke Hemisphäre eine Tendenz zur Analyse lokaler Stimuluskomponenten hat, während rechts-hemisphärisch eher globale Musteranteile verarbeitet werden (Evert u. Kmen 2003). Die Links-rechts-Unterschiede der Amygdalaaktivierung könnten evtl. implizieren, dass Frauen bei emotional erregenden Ereignissen die Tendenz haben, Stimulusdetails zu speichern, während Männer eher allgemeine Zusammenhänge enkodieren. Cahill und van Stegeren (2003) testeten diese Hypothese, indem sie weiblichen bzw. männlichen Versuchspersonen Propranolol bzw. Placebo verabreichten und sie dann eine emotionale Geschichte hören ließen. Eine Woche später wurden die Versuchspersonen unerwartet auf ihre Erinnerungen zu dem Film befragt. Tatsächlich erinnerten sich in der Propranololgruppe Frauen weniger häufig an periphere Details und Männer seltener an zentrale Elemente.

Zusammengefasst ergibt sich folgendes Szenario: Emotional aufwühlende bzw. stressinduzierende Situationen führen zu einer Freisetzung von Adrenalin in der Nebennierenrinde. Das im Blut zirkulierende Adrenalin aktiviert den Nervus vagus, welcher über den Nucleus solitarius die Prozesse der Amygdala moduliert. Abhängig vom Grad der Erregung können die Projektionen der Amygdala in den Hippokampus und das Frontalhirn den Grad der Gedächtniskonsolidierung für das emotionale Ereignis beeinflussen. Dadurch, dass bei Frauen die amygdaläre Aktivierung primär linksseitig ist, neigen Frauen dazu, die Details eines emotionalen Ereignisses zu behalten. Die rechtsseitige amygdaläre Aktivierung bei Männern führt dagegen eher zu einer Speicherung essenzieller Hauptmerkmale des Ereignisses.

5.3.3 Präoptische Region

Im Jahre 1971 entdeckten Raisman und Field, dass sich die Proportionen unterschiedlicher Synapsentypen in der Grenzregion der präoptischen Region (POA) zum BNST zwischen weiblichen und männlichen Ratten unterschieden. Wurden

männliche Rattenjungen früh kastriert, entsprachen ihre Synapsen denen von Weibchen. Bekamen weibliche Rattenjungen Androgene, entwickelte sie als ausgewachsene Tiere ein männliches Synapsenmuster. Diese Arbeit war die Initialzündung für Untersuchungen zu morphologischen Geschlechtsunterschieden in subkortikalen Regionen.

Die POA liegt vor und über der Kreuzung der optischen Nerven (optisches Chiasma) und bildet den vorderen Abschluss des Hypothalamus (■ Abb. 5.1). Sie beherbergt eine Vielzahl von Kernen, die wahrscheinlich mit verschiedenen Aspekten des Sexualverhaltens assoziiert sind (Balthazart et al. 1998). Entsprechend unterscheiden sich Männer und Frauen in der Dichte und Verteilung von Androgen- und Östrogenrezeptoren in diesem Bereich des Hypothalamus (Fernandez-Gustasi et al. 2000; Kruijver et al. 2003). 1978 entdeckten Gorski et al., dass bei männlichen Ratten ein Kern im medialen Aspekt der POA sechsmal so groß ist wie bei Weibchen. Sie nannten diese Struktur den **sexually dimorphic nucleus** des POA (SDN-POA). Entsprechend den Konzeptionen der »organisierenden« Effekte von Sexualhormonen reduziert eine Kastration männlicher Ratten die Vergrößerung der SDN-POA bei der Geburt, während die Vergabe von Androgenen bei der Geburt zu einer Vergrößerung dieser Struktur bei weiblichen Ratten führt. Offensichtlich führt die Anwesenheit von Androgenen im männlichen Embryo zu einer Erhöhung der Neuronenanzahl von neugeborenen Neuronen, die in den SDN-POA einwandern, während beim weiblichen Jungtier mehr Neurone absterben (Jacobson u. Gorski 1981). Dadurch maximiert sich der Unterschied in der Anzahl der SDN-POA-Neurone zwischen den Geschlechtern.

Bei sexuell unerfahrenen männlichen Ratten führen Läsionen der SDN-POA zu einer verzögerten Kopulation mit geschlechtsbereiten Weibchen sowie zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Ejakulation (De Jonge et al. 1989). Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Verhaltenseffekte nicht das Resultat motorischer, sondern motivationaler Natur sind. Männliche Tiere mit SDN-POA-Läsionen haben kein Interesse, sich in der Nähe geschlechtsbereiter Weibchen aufzuhalten (Balthazart et al.

1998). Sexuelle Handlungen führen bei Männchen zu einer dramatischen neuralen Aktivierung der SDN-POA (Mas 1995), und eine Kopulation zieht einen erhöhte metabolischen Umsatz nach sich (Wood u. Newman 1993).

Der bei Weibchen wesentlich kleinere SDN-POA spielt ebenfalls bei der Regulation des Sexualverhaltens eine Rolle, wenn auch deutlich anders als bei Männchen. Läsionen dieser Struktur bei weiblichen Ratten führen zur Auslösung der Lordosis, eine Aufforderungshandlung zur Kopulation, bei der das Weibchen ihr Hinterteil und den Schwanz hebt, damit es vom Männchen bestiegen werden kann. Offensichtlich liegt die Funktion der SDN-POA im intakten weiblichen Tier in der Hemmung der Lordosis (McCarthy und Becker 2002).

5.3.4 Nucleus bulbocavernosus

Die Musculi bulbocavernosus und ischiocavernosus sind bei Männern mit der Basis des Penis und bei Frauen mit der Basis der Klitoris verbunden. Die Motoneurone, die die Kontraktion des M. bulbocavernosus kontrollieren befinden sich am medialen Rand des spinalen Ventralhorns im lumbalen Rückenmark (Abb. 5.1). Sie bilden einen eigenen Hirnkern, den spinalen Nucleus des bulbocavernosus (SNB). Da die entsprechenden Muskeln bei Männern wesentlich größer sind, ist der männliche SNB größer als der weibliche (Forger et al. 1992). Bei Ratten haben die Weibchen keine entsprechenden Muskeln und daher vermutlich als adulte Tiere keinen SNB. Sie werden aber mit einem SNB und

Nucleus interstitialis des anterioren Hypothalamus

Auch bei Menschen findet sich ein Sexualdimorphismus in der Region, die dem SDN-POA der Ratte entspricht. Hier liegen vier kleine Hirnkerne, die von Allen und Gorski (1991) Nucleus interstitialis des anterioren Hypothalamus 1–4 (INAH 1–4) benannt wurden. INAH 1–4 beim Menschen zeigen die gleichen neurochemischen Merkmale wie SDN-POA bei Ratten (Gao u. Moore 1996). INAH 3 ist bei männlichen Rhesusaffen (Byne 1998) und Männern (Byne et al. 2000) größer und hat mehr Nervenzellen als bei Frauen. Allerdings entsteht der Sexualdimorphismus bei Menschen zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr (Swaab et al. 1992) und somit deutlich nach der Hauptwirkung embryonaler bzw. fötaler organisierender Effekte durch Sexualhormone. Es ist somit möglich, dass zwar die Grundlage des Geschlechtsunterschieds in der menschlichen präoptischen Region früh angelegt wird, aber erst spät nachweisbar ist. Es ist allerdings auch denkbar, dass Androgene den Sexualdimorphismus erst in späteren Entwicklungsphasen bedingen und somit Umwelteinflüssen unterliegen können (Cooke et al. 1999). Im Jahre 1991 konnte LeVay bestätigen, dass INAH 3 bei Männern größer ist als bei Frauen. Darüber hinaus zeigten seine Daten, dass INAH 3

bei homosexuellen Männern signifikant kleiner ist als bei heterosexuellen und ungefähr das Volumen aufweist wie bei Frauen (über die sexuelle Orientierung dieser Frauen hatte er keine Auskunft). Potenzielle hirnstukturelle Veränderungen in Folge einer AIDS Erkrankung konnten ausgeschlossen werden. Zehn Jahre später untersuchte ein neues Team von Wissenschaftlern mit wesentlich mehr Gehirnen von hetero- und homosexuellen Menschen die präoptische Region. Sie bestätigten, dass der INAH 3 bei Männern signifikant größer ist und mehr Neuronen beinhaltet. Auch in dieser Studie konnten potenzielle Effekte durch AIDS ausgeschlossen werden. Homosexuelle Männer hatten eine deutliche Tendenz zu einem kleineren INAH-3-Volumen als heterosexuelle Männer, die Anzahl der Nervenzellen war aber nicht unterschiedlich. Insgesamt bedeuten diese Ergebnisse, dass nicht nur das Geschlecht, sondern auch die sexuelle Orientierung eine Größendifferenz im Volumen von neuronalen Strukturen in der präoptischen Region nach sich ziehen könnte. Da nicht die Zellzahl betroffen ist, sondern das Volumen, resultiert der Unterschied wahrscheinlich aus Differenzen in dem Raum, den dendritische und axonale Verschaltungen einnehmen.

5.4 · Zerebrale Asymmetrien

den entsprechenden Muskeln geboren. Eine Woche nach der Geburt sterben sowohl Muskeln als auch der SNB ab (Rand u. Breedlove 1987). Eine einzige Testosteroninjektion bei Weibchen sichert das Überleben des SNB (Breedlove und Arnold 1983). Hierbei wird auch das Überleben der Muskeln gesichert. Die Motorneurone sterben deshalb nicht ab, weil ihre Zielmuskeln erhalten bleiben (Fishman u. Breedlove 1988).

5.4 Zerebrale Asymmetrien

Frauen und Männer unterscheiden sich bei einigen verbalen und räumlichen kognitiven Fähigkeiten (► Kap. 6). Sowohl verbale (primär linkshemisphärische) als auch räumliche (primär rechtshemisphärische) Verarbeitungsprozesse sind lateralisiert (Hugdahl u. Davidson 2002). Die Mehrzahl der Untersuchungen weist zudem daraufhin, dass die Lateralisation dieser Funktionen bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen (McGlone 1980; Meinschaefer et al 1999; Rasmjou et al. 1999). Nach lokalisierten Hirnläsionen zeigen z. B. Männer stärkere verbale Defizite nach linkshemisphärischen Schädigungen und ausgeprägtere visuell-räumliche Defizite nach rechtshemisphärischen Läsionen, während die Defizite für Frauen weniger hemisphärenspezifisch sind (McGlone 1977; Inglis u. Lawson 1981). Die Geschlechtsunterschiede bei Untersuchungen an hirngesunden Probanden sind zum Teil nicht sehr konsistent, lassen sich aber trotzdem in Metaanalysen nachweisen (Voyer 1996). Wenn sich Männer und Frauen sowohl in einigen kognitiven Leistungen als auch in der Lateralisation dieser Fähigkeiten unterscheiden, ist es denkbar, dass die Geschlechtsunterschiede in den Asymmetrien und in den kognitiven Leistungen kausal verknüpft sind.

Güntürkün und Hausmann (2003) entwickelten auf Grundlage dieser Überlegungen und tierexperimenteller Evidenzen (Skiba et al. 2000; Keyser et al. 2000) das Konzept der **dualen Kodierung zerebraler Asymmetrien**. Es sieht vor, dass Lateralisationen sowohl aus strukturellen Links-Rechts-Unterschieden des Gehirns als auch aus asymmetrischen Interaktionen zwischen den Hemisphären resultieren. Die strukturelle Ebene wird wahrscheinlich in der frühen Ontogenese festgelegt, ist überdauernd

und entspricht dem Prinzip der organisierenden Effekte. Einige kritische Regionen für solche strukturelle Asymmetrieunterschiede zwischen Männern und Frauen wurden bereits in ► Kap. 5.2.2 besprochen. Die asymmetrische Interaktionsebene resultiert dagegen aus dem momentanen kommissuralen Austausch zwischen den Hemisphären und kann dynamisch über kurze Zeitabstände variieren. Tatsächlich gibt es einige Evidenzen für asymmetrische Interaktionen über das Corpus callosum (Marzi et al. 1991; Novicka et al. 1996; Nalcaci et al. 1999). Geschlechtsunterschiede könnten somit sowohl eine strukturelle (statische und überdauernde) als auch eine dynamische (kurzfristig veränderbare) Ebene besitzen. Die dynamische Ebene kann durch die momentane Konzentration von Sexualhormonen moduliert werden und variiert somit z. B. bei Frauen über den Zyklus. Dieser Zusammenhang soll nun erläutert werden.

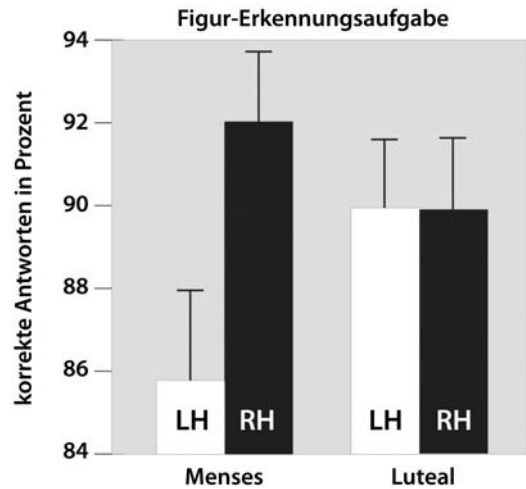
Zerebrale Asymmetrien verändern sich bei Frauen über die verschiedenen Phasen des **Mensuationszyklus**. Allerdings liefern die bisherigen Studien ein recht heterogenes Bild bezüglich der Art und Richtung der Veränderungen. Einige Untersuchungen fanden die größten Hemisphärenasymmetrien während der Zyklusphasen mit hohen Steroidhormonkonzentrationen (meist mittluteale Phase) (Objekterkennung: Bibawi et al. 1995; dichotisches Hören: Hampson 1990; Sanders u. Wenmoth 1998; Linien halbieren: McCourt et al. 1997). In anderen Aufgaben erscheint dagegen zur gleichen Zyklusphase keine Asymmetrie (Gesichtserkennung: Bibawi et al. 1995; lexikale Entscheidung: Chiarello et al. 1989; Heister et al. 1989; Rode et al. 1995). Andere Studien finden die stärksten Lateralisationsmuster während der Menses (niedrigstes Hormonniveau von Östradiol und Progesteron) (Gesichtserkennung: Heister et al. 1989; Objektvergleich: Rode et al. 1995; dichotisches Hören von verbalen Stimuli: Mead u. Hampson 1996; dichotisches Hören von Musik: Sanders u. Wenmoth 1998). Sanders und Wenmoth (1998) beobachteten komplementäre Modulationen der Asymmetrien mit einem Rechts-Ohr-Vorteil für verbale Aufgaben während der mittlutealen Phase und einem Links-Ohr-Vorteil für dichotische Musikaufgaben während der Menses.

Ein Teil der Widersprüche resultiert aus der Tatsache, dass nur die wenigsten Studien die Hor-

monkonzentrationen der Frauen zum Testzeitpunkt tatsächlich gemessen haben. Da ein großer Prozentsatz weiblicher Versuchspersonen ein anderes Hormonbild zeigen, als aus der Angabe ihres Zyklustages geschlussfolgert, ist die Kontrolle dieser Variable extrem wichtig (Gordon et al. 1986). Außerdem testen alle diese Studien jede Frau mehrmals zu hormonell distinkten Zyklusphasen. Diese Messwiederholung stellt aber eine weitere konfundierende Variable dar, weil sie zu »Carry-over-Effekten« führen kann (Hampson 1990; Hausmann u. Güntürkün 1999; Mead u. Hampson 1996).

Die erste Studie, die all diese konfundierenden Effekte kontrollierte, untersuchte funktionelle zerebrale Asymmetrien bei spontanzyklischen Frauen zur Menses und zur mittlutealen Zyklusphase mit sowohl links- (Wortvergleich) als auch rechts-hemisphärischen (geometrische Figuren und Gesichterdiskrimination) visuellen Halbfeldaufgaben (Hausmann u. Güntürkün 2000). Messungen der Speichel-Steroidhormonkonzentrationen sorgten für die Post-hoc-Validierung der Zyklusphasen. Die Ergebnisse der jungen Frauen wurden mit denen von Männern und postmenopausalen Frauen verglichen, die ebenfalls zweimal, mit einem Intertestintervall von 14 Tagen, mit diesen Aufgaben getestet wurden. Die spontanzyklischen Frauen zeigten unabhängig von der verwendeten Aufgabe eine reduzierte zerebrale Asymmetrie zur mittlutealen Hormonhochphase, wohingegen deutliche Links-rechts-Unterschiede zur Menses auftraten (■ Abb. 5.2). Männer und postmenopausale Frauen zeigten starke funktionelle zerebrale Asymmetrien, die über beide Messzeitpunkte stabil blieben. In der Gruppe der spontanzyklischen Frauen korrelierte Progesteron, in der figuralen Vergleichsaufgabe signifikant mit der Asymmetriestärke. Je höher die Konzentration von Progesteron bei der einzelnen Probandin war, umso stärker reduzierte sich die funktionelle zerebrale Asymmetrie.

Die meisten Experimente wählen zur Untersuchung der Wirkung von Sexualhormonen auf Asymmetrien ein Querschnittsdesign, bei dem Frauen zu verschiedenen Phasen ihres Zyklus untersucht werden. Hausmann et al. (2002) untersuchten diese Frage in einer Längsschnittstudie bei der 12 spontanzyklische Frauen in einem drei-



■ **Abb. 5.2.** Leistung der linken (LH) bzw. rechten Hemisphäre (RH) junger Frauen während der Menses bzw. der lutealen Phase ihres Menstruationszyklus in einer Figurerkennungsaufgabe. Hierbei mussten die Versuchspersonen angeben, ob eine geometrische Figur, die sie sich einige Sekunden anschauen, identisch ist mit einer zweiten, die ihnen für Sekundenbruchteile im linken oder rechten visuellen Halbfeld dargeboten wurde. Die rechte Hirnhälfte ist bei solchen Aufgaben überlegen. Dies zeigt sich bei jungen Frauen nur während der Hormonniedrigphase der Menses

tägigen Abstand über einen Zeitraum von sechs Wochen mit den drei bereits genannten visuellen Halbfeldaufgaben untersucht wurden. Zu diesen 15 Messzeitpunkten wurden neben den Verhaltensdaten Blutproben von jeder Probandin erhoben, um die Serumkonzentrationen von Progesteron, Östradiol, Testosteron, LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) zu ermitteln. Durch dieses Vorgehen gelang eine nahezu perfekte Validierung der Zyklusphasen. Erneut korrelierte Progesteron sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt negativ mit der Asymmetriestärke in der figuralen Vergleichsaufgabe. Östradiol zeigte dagegen insbesondere im Querschnittsdesign einen gleichgerichteten Effekt auf beide Hemisphären und veränderte dadurch die zerebrale Asymmetrie nicht.

Aus diesen Daten wurde die Hypothese der **progesteronmodulierten interhemisphärischen Interaktion** formuliert (Hausmann u. Güntürkün 2000). Dieses Modell basiert auf der Annahme,

dass der interhemisphärische Informationstransfer einen zentralen Mechanismus darstellt, um funktionelle zerebrale Asymmetrien zu generieren bzw. aufrechtzuerhalten (Hellige 1993; Chiarello u. Maxfield 1996). Da die linke und die rechte Hemisphäre parallele und teilweise voneinander unabhängige Prozessoren repräsentieren, werden regulative Mechanismen notwendig, die die Outputs der beiden Prozessoren koordinieren, selektieren und integrieren. Die interhemisphärische Inhibition könnte der Mechanismus sein, durch den die Leistung des bilateralen Systems vereint wird (Chiarello u. Maxfield 1996).

Die durch das Corpus callosum verlaufenden Axone stammen zu 95% von exzitatorischen glutamatergen Pyramidalneuronen (Conti u. Manzoni 1994). Trotzdem führt die kallosale Erregung durch die sekundäre Aktivierung GABAerger Interneurone durch Pyramidalneurone der kontralateralen Seite (Toyama u. Matsunami 1976), zu einer weitverbreiteten Inhibition in der kontralateralen Hemisphäre (Conti u. Manzoni 1994; Innocenti 1980). Das Corpus callosum übt demnach auf die kontralaterale Hirnhälfte keine einfache Exzitation oder Inhibition aus, sondern induziert dort ein kurzes exzitatorisches postsynaptisches Potenzial, dem eine längere Inhibition folgt (Kawaguchi 1992). Unterbricht man pharmakologisch durch einen Non-NMDA-Glutamat-Rezeptorblocker den Interhemisphärischen Transfer, unterbindet man sowohl die kurze exzitatorische als auch die lange inhibitorische Wirkung (Kawaguchi 1992). Dieser Effekt könnte sich funktionell in schwächeren zerebralen Asymmetrien ausdrücken.

Physiologische Dosen von Progesteron besitzen ähnliche pharmakologische Eigenschaften (Smith et al. 1987a,b). Daraus lässt sich folgern, dass Progesteron die kortikokortikale Transmission reduziert, indem es insbesondere die exzitatorische Antwort der Neurone auf Glutamat unterdrückt. Dieser Effekt könnte während der mittlutealen Phase des Menstruationszyklus zu einer funktionellen Entkopplung beider Hemisphären und damit zu einer temporären Reduktion der funktionellen Asymmetrie führen. Obwohl Östradiol im Gegensatz zu Progesteron die neuronale Antwort auf Glutamat um bis zu 86% erhöht (Smith et al. 1988), werden bei der kombinierten

Wirkung von Progesteron und Östradiol (ähnlich der mittlutealen Phase) die Glutamatrezeptoren so herunterreguliert, wie durch Progesteron allein (Smith et al. 1987a).

Hausmann et al. (2006) haben die Annahmen dieser Hypothese einer direkten physiologischen Überprüfung mittels transkranieller Magnetstimulation unterworfen. Hierbei wurde bei 13 Frauen in drei verschiedenen Zyklusphasen der Motorikortex über der Repräsentation des kontralateralen Daumens aktiviert. Da die kortikale Erregung als Inhibition auch über das Corpus callosum auf die homotope kontralaterale Seite transferiert wird, lässt sich die transkallosale Hemmung aus der Länge der ipsilateralen »silent period« im Elektromyogramm des ersten M. interosseus des Daumens abschätzen.

Die Studie zeigte, dass der **interhemisphärische Transfer zyklusabhängig** variiert und einen Zusammenhang mit den Progesteron- und Östradiolkonzentrationen aufweist. In einer weiteren Studie (Hausmann et al., in Bearbeitung) wurde ein einfaches Reaktionszeitparadigma (Poffenberger 1912) verwendet, um die zyklusbedingten Veränderungen in der interhemisphärischen Transferzeit (IHTT) mittels Elektroenzephalogramm (EEG) zu messen. Poffenberger nahm an, dass es möglich ist die Interhemisphärische Transferzeit abzuschätzen. Da sowohl die visuellen als auch die distal motorischen Projektionen kontralateral verlaufen, sollte die Hand schneller auf einen visuellen Reiz reagieren, der ihr im ipsilateral visuellen Halbfeld präsentiert wurde (ungekreuzter Pfad). Muss die Hand dagegen auf einen Reiz im kontralateral visuellen Halbfeld reagieren, (ungekreuzter Pfad) dann sollte die Reaktion mit einer kurzen Verzögerung auftreten. Dieser Zeitunterschied zwischen der gekreuzten und ungekreuzten Bedingung wurde als direkter Schätzer der IHTT angenommen. Die IHTT bei gesunden Probanden liegt zwischen 2 und 6 ms (Braun 1992). Auf der neuronalen Ebene lässt sich die IHTT durch die Messung der evozierten Potenziale (EP) bestimmen. Die EP-IHTT über den okzipitalen und parietalen Hirnarealen werden abgeleitet von den frühen EP-Komponenten nach lateraler Stimulation der visuellen Halbfelder und variieren über verschiedene Studien zwischen 5 und 20 ms (Brown et al. 1994). Tatsächlich konnte

zeigt werden, dass die EP-IHTT während der lutealen Phase signifikant länger als während der Menses ausfällt. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Annahme, dass die interhemisphärische Interaktion über den Menstruationszyklus variiert.

Neuere Studien zu der aktivierenden Hormoneffekten auf die funktionelle Hemisphärenasymmetrie und die interhemisphärische Interaktion deuten darauf hin, dass auch Östradiol in der Lage ist die Interaktion zwischen der linken und rechten Hemisphäre zu modulieren (Hausmann 2005; Holländer et al. 2005). Diese aktuellen Befunde könnten dafür sprechen, dass verschiedene Sexualhormone durch ihre spezifischen neuromodulatorischen Eigenschaften unterschiedliche Aspekte der interhemisphärischen Interaktion beeinflussen können. Das Ziel zukünftiger Forschung wird es sein, diese spezifischen Hormonwirkungen zu beschreiben und das bisherige Modell zur hormonmodulierten interhemisphärischen Entkopplung zu präzisieren (Hausmann 2005).

Fazit

Männer und Frauen haben unterschiedliche Gehirne. Die neuroanatomischen Geschlechtsunterschiede finden sich auf allen Ebenen, vom Neokortex bis zum Rückenmark. Die Geschlechtsdifferenzen in den subkortikalen Strukturen sind wahrscheinlich maßgeblich an den Mechanismen der sexuellen Orientierung und der sexuellen Handlungsweisen beteiligt. Für die Geschlechtsunterschiede des Neokortex existiert momentan noch kein klares funktionelles Korrelat, aber wahrscheinlich sind sie, ähnlich wie die zerebralen Asymmetrien, an der Generierung kognitiver Geschlechtsunterschiede beteiligt. Zerebrale Asymmetrien sind wahrscheinlich das kombinierte Ergebnis struktureller Asymmetrien und Links-Rechts-Unterschieden in der interhemisphärischen Kommunikation über die Kommissuren. Da dieser kommissurale Transfer durch die Konzentration von weiblichen Sexualhormonen moduliert wird, verändern sich bei Frauen kommissurale Interaktionen und somit Lateralisationen und kognitive Prozesse während des weiblichen Monatszyklus.

Literatur

- Aboitiz F, Scheibel AB, Fischer RS, Zaidel E (1992) Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research* 598:143–153
- Alexopoulos DS (1996) Sex differences and IQ. *Pers Individ Diff* 20:445–450
- Allen LS, Gorski RA (1990) Sexual difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J Comp Neurol* 302:697–706
- Allen LS, Gorski RA (1991) Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *J Comp Neurol* 312: 97–104
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K (2000) Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 38:304–312
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze II V, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WTC (1993) Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiat* 150:130–134
- Andersen BB, Gundersen HJ, Pakkenberg B (2003) Aging of the human cerebellum: a stereological study. *J Comp Neurol* 466:356–365
- Ankney CD (1992) Sex differences in relative brain size: The mismeasure of woman, too? *Intelligence* 16:329–336
- Balthazart J, Absil P, Gerard M, Appeltants D, Ball GF (1998) Appetitive as well as consummatory male sexual behavior in Japanese quail are differentially regulated by subregions of the preoptic medial nucleus. *J Neurosci* 18:6512–6527
- Bibawi D, Cherry B, Hellige JB (1995) Fluctuations of perceptual asymmetry across time in women and men: Effects related to the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 33:131–138
- Bishop KM, Wahlsten D (1997) Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 21:581–601
- Braun CMJ (1992) Estimation of interhemispheric dynamics from simple unimodal reaction to extrafoveal stimuli. *Neuropsychology Review* 3:321–65
- Breedlove SM (1994) Sexual differentiation of the human nervous system. *Ann Rev Psychol* 45:389–418
- Breedlove SM, Arnold AP (1983) Hormonal control of a developing neuromuscular system II Sensitive periods for the androgen-induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J Neurosci* 3:424–432
- Broca P (1861) Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol* 2:235–238
- Brown WS, Larson EB, Jeeves MA (1994) Directional asymmetries in interhemispheric transmission time: Evidence from visual evoked potentials. *Neuropsychologia* 32:439–448
- Byrne W (1998) The medial preoptic and anterior hypothalamic regions of the rhesus monkey: cytoarchitectonic comparison with the human and evidence for sexual dimorphism. *Brain Res* 793:346–350
- Byrne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S (2000) The interstitial nuclei of the

- human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res* 856:254–258
- Byne W, Tobet S, Mattiace LA, Lasco MS, Kemether E, Edgar MA, Morgello S, Buchsbaum MS, Jones LB (2001) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Horm Behav* 40:86–92
- Cahill L, van Stegeren A (2003) Sex-related impairment of memory for emotional events with β -adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem* 79:81–88
- Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994) β -adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371:702–704
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:296
- Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, Potkin SG, Alkire MT (2001) Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 75:1–9
- Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J (2004) Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 11:261–266
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabriel JDE (2002) Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10789–10794
- Carne RP, Vogrin S, Litewka L, Cook MJ (2006) Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J Clin Neurosci* 13:60–72
- Chiarello C, Maxfield L (1996) Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain and Cognition* 30:81–108
- Chiarello C, McMahon MA, Schaffer K (1989) Visual cerebral lateralization over phases of the menstrual cycle: A preliminary investigation. *Brain and Cognition* 11:18–36
- Clark AS, MacLusky NJ, Goldman-Rakic PS (1988) Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey. *Endocrinology* 123:932–940
- Clarke JM, Zaidel E (1994) Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphology and hemispheric specialization. *Behavioral Brain Research* 64:185–202
- Constant D, Ruther H (1996) Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. *Brain Research* 727:99–106
- Conti F, Manzoni T (1994) The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behavioural Brain Research* 64:37–53
- Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM (1999) A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7538–7540
- De Courten-Meyers GM (1999) The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 58:217–226
- De Jonge FH, Louwse AL, Ooms MP, Evers P, Endert E, Van der Poll NE (1989) Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Res Bull* 23:483–492
- De Lacoste-Utamsing C, Holloway RL (1982) Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science* 16:1431–1432
- Driesen NR, Raz N (1995) The influence of sex, age, and handedness on the corpus callosum morphology: a meta analysis. *Psychobiology* 23:240–247
- Evert DL, Kmen M (2003) Hemispheric asymmetries for global and local processing as a function of stimulus exposure duration. *Brain and Cognition* 51:115–142
- Fernandez-Guasti A, Kruijver FP, Fodor M, Swaab DF (2000) Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J Comp Neurol* 425:422–435
- Fishman RB, Breedlove SM (1988) Neonatal androgen maintains sexually dimorphic muscles in the absence of innervation. *Muscle Nerve* 11:553–560
- Fitch RH, Denenberg VH (1998) A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behavioral Brain Science* 21:311–327
- Forger NG, Hodges LL, Roberts SL, Breedlove SM (1992) Regulation of motoneuron death in the spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J Neurobiol* 23: 1192–1203
- Gao B, Moore RY (1996) The sexually dimorphic nucleus of the hypothalamus contains GABA neurons in rat and man. *Brain Res* 742:163–171
- Geschwind N, Levitsky W (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech regions. *Science* 161:186–187
- Giedd J, Snell J, Lange N, Rafapakse J, Kaysen D, Vaituzis C, Vauss R, Hamburger S, Kozuch P, Rapoport J (1996) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebral Cortex* 6:551–560
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11:490–497
- Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res* 148:333–346
- Guillamón A, Segovia S (1997) Sex differences in the vomeronasal system. *Brain Res Bull* 44:377–382
- Güntürkün O, Hausmann M (2003) The dual coding hypothesis of human cerebral asymmetries. *J Neurol Sci (Turk)* 20:140–150
- Habib M, Robichon F (2003) Structural correlates of brain asymmetry: studies in left-handed and dyslexic individuals In: Hugdahl K, Davidson RJ (eds) *The asymmetrical brain*, 2nd ed. MIT, Cambridge, pp 681–716
- Hampson E (1990) Variations in sex related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain and Cognition* 14:26–43
- Hausmann M (2005) Hemispheric asymmetry in spatial attention across the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 43:1559–1567
- Hausmann M, Güntürkün O (1999) Sex differences in functional cerebral asymmetries in a repeated measures design. *Brain and Cognition* 41:263–275
- Hausmann M, Güntürkün O (2000) Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: The hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia* 38:1362–1374

- Hausmann M, Becker C, Gather U, Güntürkün O (2002) Functional cerebral asymmetries during the menstrual cycle: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Neuropsychologia* 40:808–816
- Hausmann M, Tegenthoff M, Sängler J, Janssen F, Güntürkün O, Schwenkreis P (2006) Transcallosal inhibition across the menstrual cycle: A TMS study. *Clin Neurophysiol* 117:26–32
- Hellige JB (1993) Hemispheric asymmetry: what's right and what's left. Harvard University Press, Cambridge
- Heister G, Landis T, Regard M, Schroeder-Heister P (1989) Shift of functional cerebral asymmetry during the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 27:871–880
- Hines M (2004) Brain gender. Oxford University Press, Oxford
- Hölländer A, Hausmann M, Hamm JP, Corballis MC (2005) Sex hormonal modulation of hemispheric asymmetries in the attentional blink. *Journal of the International Neuropsychological Society* 11:263–272
- Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R, Harper C (1993) Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: relative size of the corpus callosum. *American Journal of Physical Anthropology* 92:481–498
- Hopper KD, Patel S, Cann TS, Wilcox T, Schaeffer JM (1994) The relationship of age, gender, handedness, and sidedness to the size of the corpus callosum. *Academic Radiology* 1:243–248
- Hugdahl K, Davidson RJ (2002) Brain asymmetry, 2nd ed. MIT Press, Cambridge
- Hutsler J, Galuske RA (2003) Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci* 26:429–435
- Inglis J, Lawson JS (1981) Sex differences in the effects of unilateral brain damage on intelligence. *Science* 212:693–695
- Innocenti GM (1980) The primary visual pathway through the corpus callosum: morphological and functional aspects in the cat. *Arch Ital Biol* 118:124–188
- Ivanovic DM, Leiva BP, Castro CG, Olivares M G, Jansana, J M M, Castro, V G, Almagia AAF, Toro TD, Urrutia MSC, Miller PT, Bosch EO, Larrain CG, Perez H T (2004) Brain development parameters and intelligence in Chilean high school graduates. *Intell* 32:461–479
- Jacobson CD, Gorski RA (1981) Neurogenesis of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the rat. *J Comp Neurol* 196:519–529
- Jäncke L, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H (1997) The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *Cerebral Cortex* 7:48–56
- Kawaguchi Y (1992) Receptor subtypes involved in callosal-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Exp Brain Res* 88:33–40
- Kawata M (1995) Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Rev* 24:1–46
- Kelliher KR, Liu YC, Baum MJ, Sachs BD (1999) Neuronal Fos activation in olfactory bulb and forebrain of male rats having erections in the presence of inaccessible estrous females. *Neurosci* 92:1025–1033
- Keverne EB (2002) Pheromones, vomeronasal function, and gender-specific behavior. *Cell* 108 735–738
- Keyser C, Diekamp B, Güntürkün O (2000) Evidence for asymmetries in the phasic intertact interactions in the pigeon (*Columba livia*) and their potential role in brain lateralisation. *Brain Res* 852:406–413
- Knecht M, Kuhna D, Huttenbrink KB, Witt M, Hummel T (2001) Frequency and localization of the putative vomeronasal organ in humans in relation to age and gender. *Laryngoscope* 111:448–452
- Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2003) Estrogen-receptor-beta distribution in the human hypothalamus: similarities and differences with ER alpha distribution. *J Comp Neurol* 466:251–277
- Kulynych JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DR (1994) Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cerebral Cortex* 4:107–118
- Lemaitre H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer MB (2005) Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage* 26:900–911
- LeVay SA (1991) difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034–1037
- Liang KC, Bennett C, McGaugh JL (1985) Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behav Brain Res* 15:93–100
- Liang KC, Juler RG, McGaugh JL (1986) Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res* 368:125–133
- Liu YC, Salamone JD, Sachs BD (1997) Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *J Neurosci* 17:5245–5253
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2004) Gender differences in cortical complexity. *Nature Neurosci* 7:799–800
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Woods RP, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2005) Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. *Neuroimage* 26:493–501
- Lynn R (1994) Sex differences in intelligence and brain size: a paradox resolved. *Pers Individ Diff* 17:257–271
- Mack CM, Fitch RH, Cowell PE, Schrott LM, Denenberg VH (1993) Ovarian estrogen acts to feminize the female rat's corpus callosum. *Developmental Brain Research* 71:115–119
- Mackintosh NJ (1998) Reply to Lynn. *J Biosoc Sci* 30:533–539
- Marzi CA, Bisiacchi P, Nicoletti R (1991) Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis. *Neuropsychologia* 29:1163–77
- Mas M (1995) Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 19:261–277
- Matano S, Nakano Y (1998) Size comparison of the male and female human corpus callosum from autopsy samples. *Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie* 82:67–73
- McCarty R, Gold PE (1981) Plasma catecholamines: effects of footshock level and hormonal modulators of memory storage. *Horm Behav* 15:168–182

- McCarthy MM, Becker JB (2002) Neuroendocrinology of sexual behavior in the female. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM (eds) Behavioral endocrinology. MIT Press, Cambridge, pp 117–151
- McClintock MK (1984) Estrous synchrony: Modulation of ovarian cycle length by female pheromones. *Physiol Behav* 32:701–705
- McCourt ME, Mark VW, Radonovich KJ, Willison SK, Freeman P (1997) The effects of gender, menstrual phase and practice on the perceived location of the midsagittal plane. *Neuropsychologia* 35:717–724
- McGaugh JL (1983) Hormonal influences on memory. *Annu Rev Psychol* 34:297–323
- McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996) Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3508–13514
- McGlone J (1977) Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain* 100:775–793
- McGlone J (1980) Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behavioral and Brain Sciences* 3:215–263
- Mead LA, Hampson E (1996) Asymmetric effects of ovarian hormones on hemispheric activity: Evidence from dichotic and tachistoscopic tests. *Neuropsychology* 10:578–87
- Meinschaefer J, Hausmann M, Güntürkün O (1999) Laterality effects in the processing of syllable structure. *Brain and Language* 70:287–293
- Moffat SD, Hampson E, Lee DH (1998) Morphology of the planum temporale and the corpus callosum in left handers with evidence of left and right hemisphere speech representation. *Brain* 121:2369–79
- Moffat SD, Hampson E, Wickett JC, Vernon PA, Lee DH (1997) Testosterone is correlated with regional morphology of the human corpus callosum. *Brain Research* 767:297–304
- Nalcaci E, Basar-Eroglu C, Stadler M (1999) Visual evoked potential interhemispheric transfer time in different frequency bands. *Clin Neurophysiol* 110:71–81
- Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC (2000) Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiat Res Imag* 98:1–13
- Novicka A, Grabowska A, Fersten E (1996) Interhemispheric transmission of information and functional asymmetry of the human brain. *Neuropsychologia* 34:147–51
- Nunez JL, Juraska JM (1998) The size of the splenium of the rat corpus callosum: influence of hormones, sex ratio, and neonatal cryoanesthesia. *Developmental Psychobiology* 33:295–303
- Oka S, Miyamoto O, Janjua NA, Honjo-Fujiwara N, Ohkawa M, Nagao S, Kondo H, Minami T, Toyoshima T, Itano T (1999) Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum. *Neuroreport* 10:937–940
- Pakkenberg B, Gundersen HJG (1997) Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 384:312–320
- Pilgrim C, Hutchison JB (1994) Developmental regulation of sex differences in the brain: can the role of gonadal steroids be redefined? *Neurosci* 60:843–855
- Poffenberger AT (1912) Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centres. *Archives of Psychology* 23:1–73
- Raisman G, Field PM (1971) Sexual dimorphism in the preoptic area of the rat. *Science* 173:731–733
- Rand MN, Breedlove SM (1987) Ontogeny of functional innervation of bulbocavernosus muscles in male and female rats. *Brain Res* 430:150–152
- Rasmjou S, Hausmann M, Güntürkün O (1999) Hemispheric dominance and gender in the perception of an illusion. *Neuropsychologia* 37:1041–1047
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD (2004) Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 25:377–396
- Rode C, Wagner M, Güntürkün O (1995) Menstrual cycle affects functional cerebral asymmetries. *Neuropsychologia* 33:855–865
- Sanders G, Wenmoth D (1998) Verbal and music dichotic listening task reveal variations in functional cerebral asymmetry across the menstrual cycle that are phase and task dependent. *Neuropsychologia* 36:869–874
- Savic I, Berglund H, Lindström P (2005) Brainresponses to putative pheromones in homosexual men. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7356–7361
- Smith TD, Siegel MI, Mooney MP, Burdi AR, Burrows AM, Todhunter JS (1997) Prenatal growth of the human vomeronasal organ. *Anat Rec* 248:447–455
- Shapleske J, Rossel SL, Woodruff PW, David, AS (1999) The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research Review* 29:26–49
- Skiba M, Diekamp B, Prior H, Güntürkün O (2000) Lateralized interhemispheric transfer of color cues: evidence of dynamic coding principles of visual lateralization in pigeons. *Brain Lang* 73:254–273
- Smith SS, Waterhouse BD, Chapin JK, Woodward DJ (1987a) Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Res* 400:353–359
- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ (1987b) Locally applied progesterone metabolites alter neuronal responsiveness in the cerebellum. *Brain Res Bull* 18:739–747
- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ (1988) Locally applied estrogens potentiate glutamate-evoked excitation of cerebral Purkinje cells. *Brain Res* 475:272–282
- Steinmetz H, Jäncke L, Kleinschmidt A, Schlaug G, Volkman J, Huang Y (1992) Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology* 42:749–752
- Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA (1992) The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Progr Brain Res* 93:205–217
- Tomasch J (1954) Size, distribution, and number of fibers in the human corpus callosum. *Anat Rec* 119:119–135
- Toyama K, Matsunami K (1976) Convergence of specific visual and commissural impulses upon inhibitory interneurons of the cat's visual cortex. *Neurosci* 1:107–112

- Voyer D (1996) On the magnitude of laterality effects and sex differences in functional lateralities. *Laterality* 1:51–83
- Weis S, Weber G, Wenger E, Kimbacher M (1989) The controversy about a sexual dimorphism of the human corpus callosum *International Journal of Neuroscience* 47:169–173
- Wickett JC, Vernon PA, Lee, D H (2000) Relationship between factors of intelligence and brain volume. *Pers Individ Diff* 29:1095–1122
- Witelson SF, Glezer II, Kigar DL (1995) Women have greater density of neurons in the posterior temporal cortex. *Journal of Neuroscience* 15:3418–3428
- Witelson SF, Kigar DL (1992) Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: Bilateral differences in relation to handedness in men. *Journal of Comparative Neurology* 323:175–182
- Wood RJ, Newman SW (1993) Mating activates androgen receptor containing neurons in chemosensory pathways of the male Syrian hamster brain. *Brain Res* 614:65–77
- Zaidel E, Aboitiz F, Clarke J (1995) Sexual dimorphism in interhemispheric relations: anatomical-behavioral convergence. *Biological Research* 28:27–43
- Zhang J, Webb DM (2003) Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates. *Proc Natl, Acad Sci USA* 100:8337–8341
- Zhou J, Hofman MA, Gooren LJJ, Swaab DF (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378:68–70